

**Beeinflussung der Thrombozytenadhäsivität
in vitro und in vivo durch verschiedene Pharmaka**

Gerhard Müller

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551922_0079

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Spiess

Beeinflussung der Thrombozytenadhäsivität
in vitro und in vivo durch verschiedene Pharmaka

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gerhard Müller
aus
Kempten

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr.med. J. Suschke

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. H. Spiess

Dekan: Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.7.1974



Meiner lieben Familie

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Einleitung	1
II Aufgabenstellung	1
III Material und Methodik	2
VI Ergebnisse	4
V Diskussion	23
VI Zusammenfassung	27
VII Literaturverzeichnis	28

Einleitung

Die ständig steigende Zahl degenerativer Gefäßerkrankungen und der damit verbundenen thromboembolischen Komplikationen hat seit einigen Jahren Anstoß zu zahlreichen Untersuchungen über die Thrombusentstehung gegeben.

Neben dem humoralen Gerinnungsgeschehen sind in letzter Zeit die Thrombozyten mit ihren Funktionen in den Vordergrund des Interesses gerückt.

Als besonders bedeutsam hat sich hierbei die Thrombozytenadhäsivität (TA) erwiesen.

Nach der Entwicklung und Einführung hinreichend genauer und reproduzierbarer Meßmethoden der TA war es möglich, Pharmaka auf eine etwaige antiadhäsive Wirkung zu untersuchen.

Da die Thromboseprophylaxe insbesondere in der arteriellen Strombahn mit der weit verbreiteten Antikoagulantientherapie nicht voll befriedigen kann, eröffnen sich möglicherweise mit der Verabreichung Adhäsivitäts-senkender Substanzen neue Wege in der Therapie und Prophylaxe der Hyperkoagulabilität des Blutes im weiteren Sinne.

Aufgabenstellung

In einer Reihe von Veröffentlichungen wurde über eine gesteigerte TA bei verschiedenen Erkrankungen und körperlichen wie auch seelischen Belastungen berichtet.

Es lag daher nahe, als neues therapeutisches Prinzip die Hemmung der Thrombozytenadhäsion zu versuchen.

Einige Autoren konnten auch schon ermutigende Versuchsergebnisse über antiadhäsiv wirkende Pharmaka vorlegen

Da jedoch verschiedene Untersucher über ein und dasselbe Präparat hinsichtlich der Wirksamkeit sehr unterschiedliche Aussagen machen - möglicherweise bedingt durch Anwendung nur schwer miteinander vergleichbarer Meßmethoden - erschien es sinnvoll, mit der an der Kinderpoliklinik München gut eingeführten Methodik nach Jacobi und Mitarb. den Einfluß mehrerer Substanzen auf die TA in vitro und in vivo zu beobachten.

Im einzelnen handelte es sich um Heparin (Liquemin^R), Bencyclan

(Fludilat^R), Dipyridamol (Persantin^R), K- Mg- Aspartat (Inzolen^R) und Methylprednisolon (Solu-Decortin H^R).

Den Firmen Hoffmann - La Roche AG (Liquemin^R), Dr. Franz Köhler-Chemie (Inzolen^R), Dr. Karl Thomae GmbH (Persantin^R), Dr. Thiemann GmbH (Fludilat^R) und E. Merck AG (Solu-Decortin H^R) sei an dieser Stelle herzlich für die kostenlose Überlassung ihrer Präparate gedankt.

Material und Methodik

Die Thrombozytenadhäsivität wurde mit der Methode von Jacobi und Mitarbeitern bestimmt (31).

Die zur Durchführung der in vitro-Versuche notwendigen Blutmen- gen wurden hämatologisch unauffälligen und auch klinisch gesunden Versuchspersonen im Alter von 23 bis 37 Jahren entnommen.

Besonderes Augenmerk wurde darauf gerichtet, daß die Probanden keinerlei Medikamente eingenommen hatten.

Mit weitleumiger, innenpolierter V2A Kanüle wurde zumeist eine Unterarmvene punktiert. 8 Teile des unter mäßiger Oberarmstauung austretenden Blutes wurden in einem mit 2 Teilen 3,8%iger Natrium- citratlösung gefüllten, silikonisierten Glasröhrchen aufgefangen und vorsichtig durchmischt. Von dem so gewonnenen Citratblut wurde eine Portion sofort zur Bestimmung der TA ohne Belastung verwen- det.

Der Rest wurde mit den zu untersuchenden Präparaten in dem Test- plan entsprechenden Mengen versetzt, vermischt und bei konstant 37°C aufbewahrt.

Bei den in vivo-Tests wurde zur Normalwertbestimmung wie oben beschrieben vorgegangen; durch die noch liegende Blutentnahme- kanüle wurde die vorgesehene Pharmakonmenge appliziert. Zur Ge- winnung der Blutmengen nach bestimmten Zeitintervallen wurde je- weils eine neue Vene punktiert.

Bei der Messung der TA wurde nach der Methode von Jacobi und Mit- arb. (31) verfahren. Dabei scheiden sich aus dem mit konstanter Ge- schwindigkeit strömendem Citratblut an Kunststoffasern plättchenrei- che Thromben ab. Nach Hämolyse und Lösung des Thrombozytenpro-

teins mittels 2,5%iger NaOH kann die Menge des Thrombozytenproteins mit der Folin-Methode nach Lowry et al. quantitativ bestimmt werden. Die abgeschiedene Menge an Thrombozytenprotein dient als Maß für die TA. Nach Jacobi und Mitarb. (31) liegt der Normalwert bei $48 \pm 12 \mu\text{g}$ Thrombozytenprotein; der methodische Fehler dieser Meßanordnung beträgt $\pm 10\%$.

Bei einigen Langzeitversuchen wurde zudem der Serumkaliumspiegel gemessen, um eine etwaige Hämolyse zu erfassen. Zum Ausschluß tageszeitlicher Adhäsivitätsschwankungen wurden die Blutentnahmen und Messungen zu vergleichbaren Zeitpunkten durchgeführt.

Ergebnisse

Nach Rein-Schneider (51) beträgt das Blutvolumen gesunder Menschen bei Frauen 60 - 70 ml/kg Körpergewicht und bei Männern 70 - 80 ml/kg Körpergewicht.

Aus technischen Gründen wurde für sämtliche Versuche eine Normperson von 70 kg Körpergewicht und einem Blutvolumen von 5,5 l zugrunde gelegt. Die in vitro und in vivo geprüften Substanzen wurden in therapeutischen Dosen appliziert.

1.1 Physiologische TA-Schwankungen über die Zeit bei 4 Probanden in μg (alle Messungen wurden vormittags durchgeführt):

Proband		1h	2h	3h	4h	5h	6h
1	33,00	32,05	32,43	24,10	38,75	35,75	42,55
2	34,73	34,70	29,65	34,90	23,30	26,70	52,87
3	29,13	31,95	27,45	37,73	44,00	26,30	20,20
4	17,80	24,80	24,80	16,10	21,70	23,50	16,75

1.2 Physiologische TA-Schwankungen über die Zeit bei 4 Probanden ausgedrückt in % zur Ausgangs TA (= 100%)

Proband	0h	1h	2h	3h	4h	5h	6h
1	100%	97,5%	98,0%	73%	117%	108%	129%
2	100%	100%	85,5%	100%	67%	77%	154%
3	100%	110%	94,5%	129%	151%	90,5%	69%
4	100%	140%	140%	90,5%	122%	132%	94%

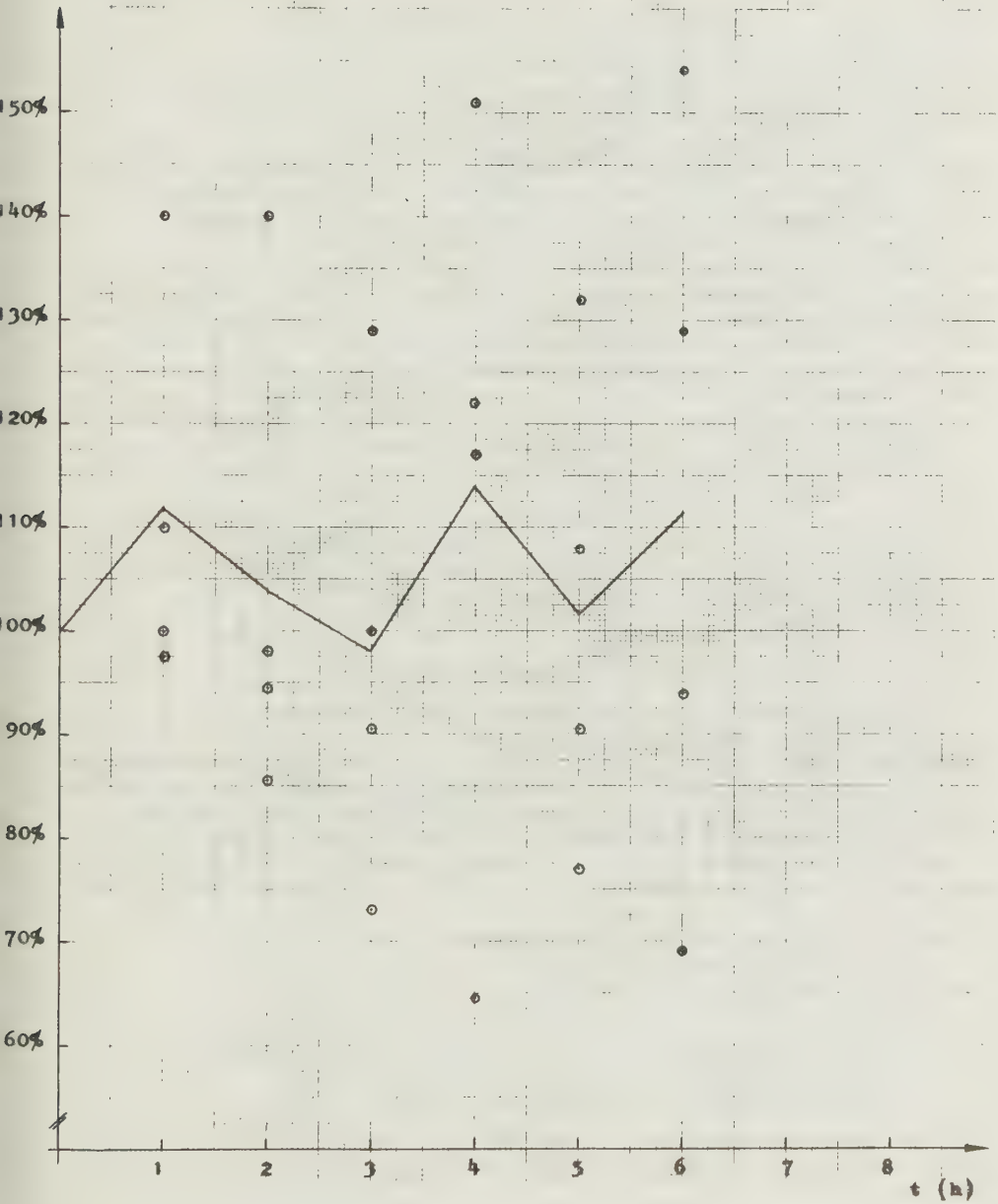


Abb. 1 Mittelwertskurve der physiologischen Ta-Schwankungen bei 4 Probanden über 6 Std. in % zur Ausgangs- TA (=100%)

2. Verhalten der TA nach in vitro- und in vivo-Belastung mit Heparin.

Es wurde das von der Firma Hoffmann - La Roche AG, Grenzach unter der Bezeichnung Liquemin^R vertriebene Heparin in therapeutischen Dosen von 13 750 bis 20 000 USP-Einheiten verwendet.

2.1. In vitro-Effekt von Heparin in einer Dosierung von 13 750 USP-Einheiten bezogen auf die Normperson (70 kg KG, 5,5 l BV) auf die TA in μg bei konstant 37°C:

Proband	vor Belastung	1h nach B.	2h nach B.	3h nach B.	4h nach B.
1	39,6	18,6	21,0	37,2	17,3
2	17,2	23,0	16,5	18,0	20,5
3	26,6	20,4	17,2	22,3	24,2
4	26,6	22,3	17,3	21,6	22,3

2.1.1. Die unter 2.1. gefundenen Werte ausgedrückt in % der jeweiligen TA vor Belastung (= 100%):

Proband	vor B.	1h n.B.	2h n.B.	3h n.B.	4h n.B.
1	100%	46,5%	53%	94%	43,5%
2	100%	85%	60,5%	66%	75%
3	100%	77%	64,5%	87%	91%
4	100%	84%	65,5%	79%	84%

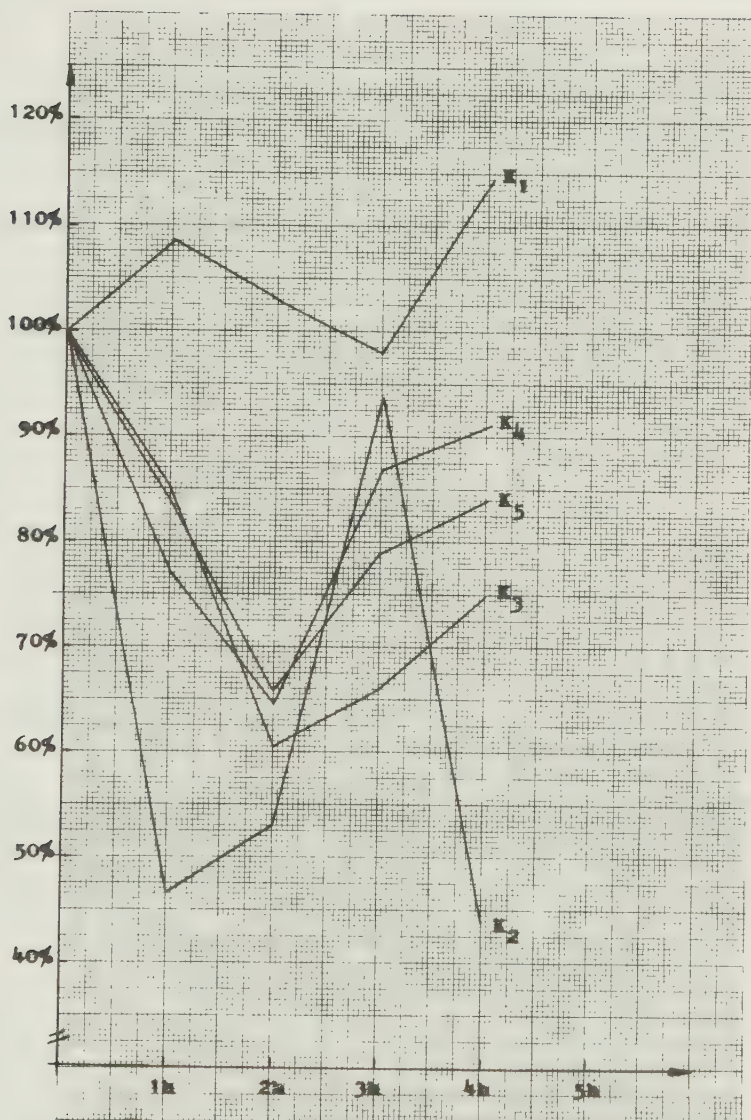


Abb. 2 Verhalten der TA prozentual zum Ausgangswert nach in vitro Belastung mit Heparin entsprechend einer Dosis von 13750 USP-Einheiten für die Normperson

K₁: Mittelwertkurve der physiologischen Tagesschwankungen

K₂ - K₅: Heparin-bedingter TA-Abfall bei Proband 1 - 4

Nach in vitro-Belastung mit Heparin kommt es im Blut aller 4 Probanden nach 1 - 2 Stunden zu einem starken TA-Abfall. Auch nach 4 Stunden liegt die TA noch deutlich unter dem Ausgangswert.

2.2. In vivo-Effekt von Heparin in einer Dosierung von 15 000 USP-Einheiten auf die TA in ug:

Pro-band	vor Be- lastung	0,5h n.B.	1h n.B.	2h n.B.	3h n.B.	4h n.B.	5h n.B.
1	34	24	23	35	21	22	14
2	62	59	17	26	24	19	18

2.2.1. Die unter 2.2. gefundenen Werte ausgedrückt in % der jeweiligen TA vor Belastung (= 100%)

Pro-band	vor B.	0,5h n.B.	1h n.B.	2h n.B.	3h n.B.	4h n.B.	5h n.B.
1	100%	70,6%	67,6%	102,9%	61,7%	64,7%	41,2%
2	100%	95,1%	27,4%	41,9%	38,7%	30,6%	29%

2.3. In vivo-Effekt von Heparin in einer Dosierung von 20 000 USP-Einheiten auf die TA in ug:

Pro-band	vor B.	0,5h n.B.	1h n.B.	2h n.B.	3h n.B.	4h n.B.	5h n.B.
1	65	30	24	18	21	13	15

2.3.1. Die unter 2.3. gefundenen Werte ausgedrückt in % der TA vor Belastung (= 100%):

Pro-band	vor B.	0,5h n.B.	1h n.B.	2h n.B.	3h n.B.	4h n.B.	5h n.B.
1	100%	46,1%	39,9%	27,6%	32,3%	20%	23,1%

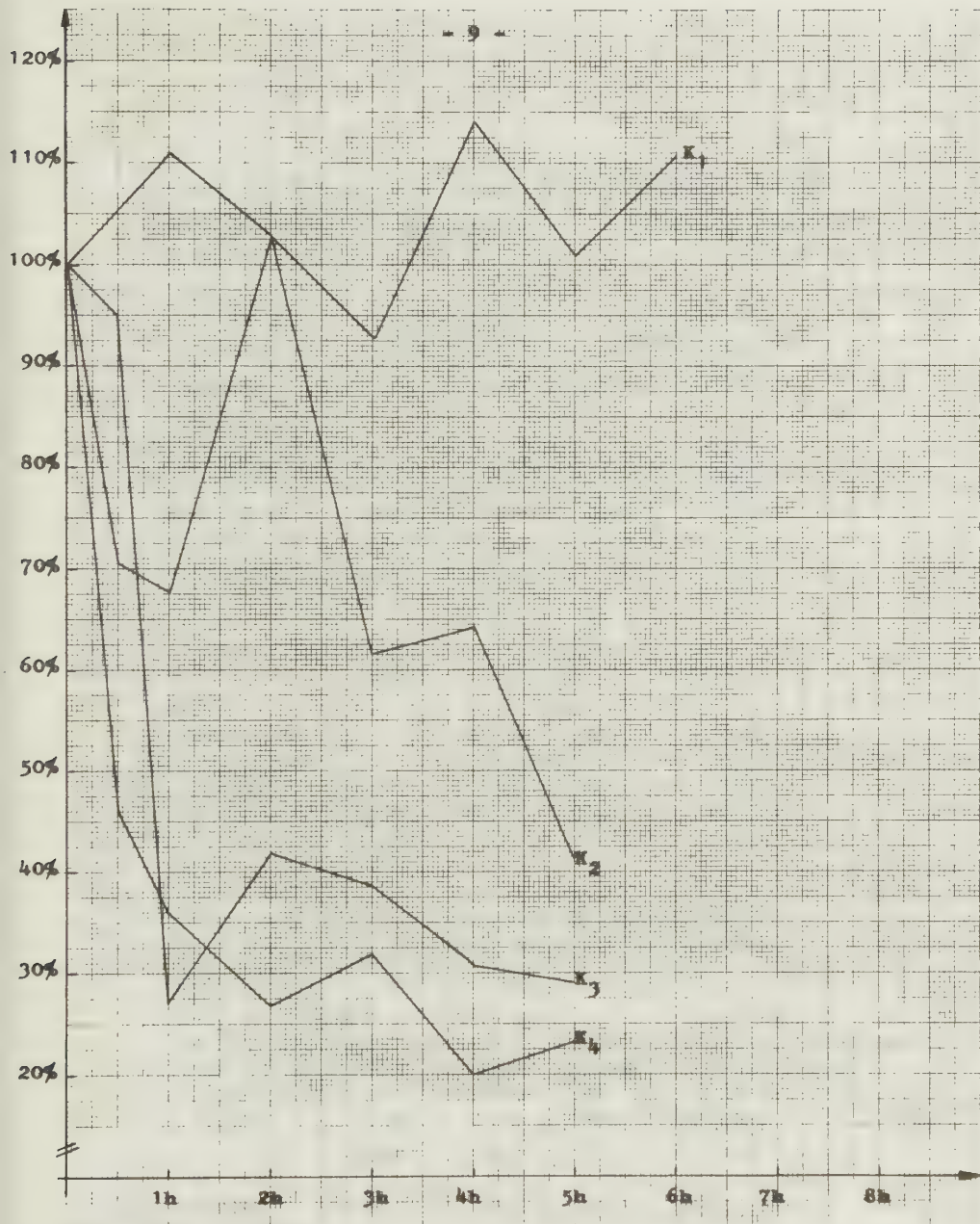


Abb. 3 Verhalten der TA prozentual zum Ausgangswert nach in vivo-Belastung mit 15000 USP- Einheiten (K₂, K₃) und 20000 USP- Einheiten Heparin (K₄).

K₁ = Mittelwertkurve der physiologischen Tagesschwankungen

Wie aus Abb. 3 ersichtlich, bewirkt in vivo-Belastung mit Heparin eine massive Senkung der TA. Der maximale Effekt tritt erst nach 5 Stunden ein.

2.4. In vitro-Effekt von K- Mg-Aspartat in einer Dosis von 2,2 ml/kg KG zusammen mit Heparin in einer Dosis von 196,4 USP-Einheiten/kg KG auf die TA in ug bei konstant 37°C:

Proband	vor Bel.	1h n.B.	2h n.B.	3h n.B.	4h n.B.
1	24,8	16,1	14,2	16,1	11,8
2	27,2	23,6	14,8	20,5	12,4
3	37,8	24,1	23,0	36,5	20,8

2.4.1. Die unter 2.4. gefundenen Werte ausgedrückt in % der jeweiligen TA vor Belastung (= 100%):

Proband	vor Bel.	1h n.B.	2h n.B.	3h n.B.	4h n.B.
1	100%	64,9%	57,2%	64,9%	47,5%
2	100%	86,7%	54,4%	75,3%	45,5%
3	100%	63,7%	60,8%	96,5%	55,1%

2.5. In vitro-Effekt von K- Mg-Aspartat in einer Dosis von 4,4 ml/kg KG zusammen mit Heparin in einer Dosis von 196,4 USP-Einheiten/kg KG auf die TA in ug bei konstant 37°C:

Proband	vor Bel.	1h n.B.	2h n.B.	3h n.B.	4h n.B.
1	25,5	10,5	16,6	23,2	16,6
2	24,8	17,3	15,7	22,4	11,2

2.5.1. Die unter 2.5. gefundenen Werte ausgedrückt in % der jeweiligen TA vor Belastung (= 100%):

Proband	vor Bel.	1h n.B.	2h n.B.	3h n.B.	4h n.B.
1	100%	41,1%	65,1%	90,9%	65,1%
2	100%	69,6%	63,3%	90,3%	45,1%

Der Vergleich von Abb. 3 und 4 zeigt, daß in vitro durch gleichzeitige Verabreichung von Heparin und K- Mg-Aspartat keine Verstärkung der Heparin-Wirkung erreicht werden kann. Allerdings wird die maximale Adhäsivitätssenkung durch Heparin plus K- Mg-Aspartat in der vierten Stunde beobachtet, ähnlich dem maximalen TA-Abfall nach in vivo Belastung mit Heparin allein.

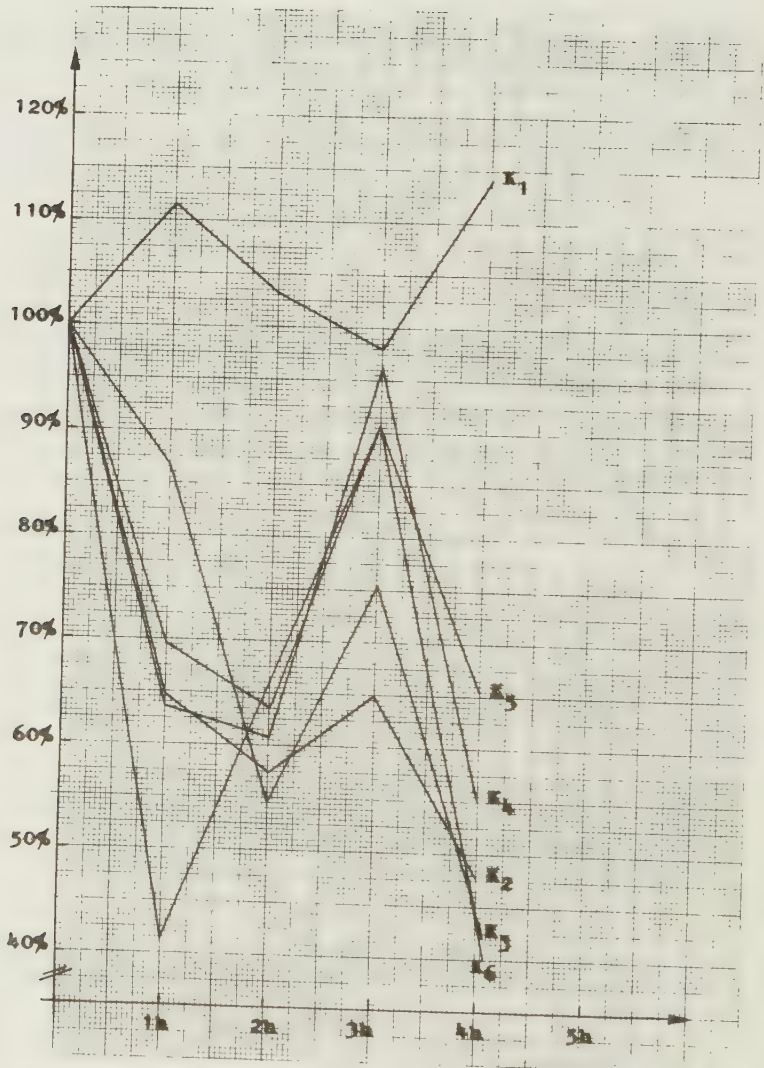


Abb. 4

Verhalten der TA prozentual zum Ausgangswert nach in vitro Belastung mit Heparin in Kombination mit K- Mg-Aspartat.

K₁ = Mittelwertkurve der physiologischen TA-Tages-schwankungen

K₂₋₃ = Belastung mit 196,4 USP Einheiten Heparin/kg KG und 2,2 ml K- Mg-Aspartat/kg KG

K₄₋₅ = Belastung mit 196,4 USP Einheiten Heparin/kg KG und 4,4 ml K- Mg-Aspartat/kg KG

3. Verhalten der TA nach in vitro-Belastung mit Dipyridamol.
Die Versuche wurden mit dem von der Karl Thomae GmbH unter der Bezeichnung Persantin^R vertriebenen 2,6-bis (diaethanol-amino)-4,8-diperidino-pyrimido (5,4-d)- pyrimidin durchgeföhrt.

- 3.1. In vitro-Effekt von Dipyridamol in einer Konzentration von 5 /ml Blut auf die TA in ug bei konstant 37°C:

vor Bel.	0,5h n.B.	1h n.B.	1,5h n.B.	2h n.B.	3h n.B.
16,3	17,7	19,0	23,3	21,2	19,9

- 3.1.1. In vitro-Effekt von Dipyridamol in einer Konzentration von 10 /ml Blut auf die TA in ug bei konst. 37°C:

vor Bel.	0,5h n.B.	1h n.B.	1,5h n.B.	2h n.B.	3h n.B.
20,4	24,7	17,3	24,3	17,0	17,3

- 3.1.2. In vitro-Effekt von Dipyridamol in einer Konzentration von 15 /ml Blut auf die TA in ug bei konst. 37°C:

vor Bel.	0,5h n.B.	1h n.B.	1,5h n.B.	2h n.B.	3h n.B.
20,4	17,5	17,5	19,6	15,5	22,5

Die unter 3.1. bis 3.1.2. gefundenen TA-Schwankungen unter Dipyridamol-Belastung lassen keinen deutlich antiadhäsiven Effekt des Dipyridamol erkennen.

4. Verhalten der TA nach in vitro-Belastung mit Bencyclan.
Es kam das unter der Bezeichnung Fludilat^R von der Dr. Thiemann GmbH hergestellte N-(3-(1-Benzylcycloheptyl-oxy)-propyl)-N,N-dimethylammonium-hydrogenfumarat zur Anwendung.

- 4.1. In vitro-Effekt von Bencyclan in einer Konzentration von 5 /ml Blut auf die TA in ug bei konst. 37°C:

vor Bel.	0,5h n.B.	1h n.B.	1,5h n.B.	2h n.B.	3h n.B.
16,7	16,6	26,2	17,5	26,9	23,2

- 4.1.1. In vitro-Effekt von Bencyclan in einer Konzentration von 10 /ml Blut auf die TA in ug bei konstant 37°C:

vor Bel.	0,5h n.B.	1h n.B.	1,5h n.B.	2h n.B.	3h n.B.
16,1	19,1	18,7	19,8	17,1	18,1

- 4.1.2. In vitro-Effekt von Bencyclan in einer Konzentration von 20 /ml Blut auf die TA in ug bei konstant 37°C:

vor Bel.	0,5h n.B.	1h n.B.	1,5h n.B.	2h n.B.	3h n.B.
16,1	25,8	28,4	16,3	16,8	14,7

Auch Bencyclan entfaltet - wie aus Tab. 4.1. bis 4.1.2. ersichtlich - in den verwendeten Konzentrationen in vitro keinen sicher senkenden Effekt auf die TA.

5. Verhalten der TA nach in vitro-Belastung mit K-Mg-Aspartat. Geprüft wurde ein Gemisch aus Kalium und Magnesium-DL-asparaginat, das zudem geringe Mengen an Kupfer, Zink, Mangan und Kobalt-DL-asparaginat enthält. Dieses Gemisch wird von der Dr. Franz Köhler Chemie unter dem Namen Inzolen^R-Infusio hergestellt. Inzolen wurde nach Ruhstrat und Marcsek mit 1-1,5 ml/kg KG (54) dosiert. Zur Bestimmung der Ausgangs-TA wurden dem Blut, um einen möglicherweise durch bloße Verdünnung scheinbaren Inzolen-Effekt zu erfassen, entsprechende Mengen physiologischer NaCl-Lösung zugefügt.

- 5.1. In vitro-Effekt von K-Mg-Aspartat in einer Dosis von 1,1 ml/kg Kg auf die TA in ug bei konstant 37°C:

Proband	vor Bel.	1h n.B.	2h n.B.	3h n.B.	4h n.B.	5h n.B.
1	39,8	31,6	47,3	38,4	37,8	34,4
2	24,8	30,2	36,5	35,7	39,4	45,3
3	28,0	16,0	18,0	19,0	19,0	21,0
4	21,0	22,0	20,0	18,0	21,0	21,0
5	33,0	25,0	23,0	19,0	19,0	19,0
6	23,0	36,0	34,0	30,0	28,0	33,0

- 5.1.1. In vitro-Effekt von K-Mg-Aspartat in einer Dosis von 2,2 ml/kg KG auf die TA in ug bei konstant 37°C:

Proband	vor Bel.	1h n.B.	2h n.B.	3h n.B.	4h n.B.	5h n.B.
1	27,0	33,0	16,0	23,0	23,0	36,0
2	20,0	17,0	21,0	20,0	10,0	11,0
3	25,0	19,0	19,5	27,0	33,0	25,0
4	17,0	18,5	17,5	25,0	15,0	22,0

Verlauf des Serumkaliumspiegels in den Blutproben der vier obigen Probanden vor und nach K-Mg-Aspartat-Belastung in mval:

Proband	vor B.	1h n.B.	2h n.B.	3h n.B.	4h n.B.	5h n.B.
1	2,95	2,8	5,0	5,6	5,15	5,75
2	2,8	4,55	5,25	4,85	5,0	5,25
3	2,6	4,5	5,1	4,9	4,95	5,2
4	2,6	4,8	5,49	5,15	5,55	5,8

5.1.2. Vergleichende Langzeitmessungen der TA unter in vitro-Belastung mit K-Mg-Aspartat in einer Dosis von 2,2 ml/kg KG und unter Belastung mit gleichem Volumen physiologischer NaCl-Lösung. Zusätzlich Zählung der Erythrozyten, Thrombozyten, Messung des pH und des Serum Kaliums:

5.1.2.a mit K-Mg-Aspartat:

	vor Bel.	2h n.B.	4h n.B.	19h n.B.
TA in ug	32	35	22	38
Ery in Mill	3,1	3,3	3,2	30% Stechapfel-form
Thrombo	202000	180000	224000	138000 (vergrößert)
K in mval	4,65	4,9	5,1	9,8
pH	7,51	7,43	7,53	7,14

5.1.2.b mit physiolog. NaCl-Lösung:

	vor Bel.	2h n.B.	4h n.B.	19h n.B.
TA in ug	24	18	31	29
Ery in Mill	3,4	3,6	60% geballt	60% Stechapfel-form
Thrombo	196000	252000	180000	160000
K in mval	2,8	3,2	3,45	8,35
pH	7,45	7,48	7,54	7,235

5.1.3. Vergleichende Langzeitmessung der TA unter in vitro-Belastung mit K-Mg-Aspartat in einer Dosis von 1,1 ml/kg KG und unter Belastung mit gleichem Volumen physiologischer NaCl-Lösung. Zusätzliche Messung des Serumkaliumspiegels.

5.1.3.a mit K-Mg-Aspartat:

	vor Bel.	5h n.B.	24h n.B.	30h n.B.
TA in ug	28	52	35	34
K in mval	3,8	4,7	über 10	14,35

5.1.3.b mit physiolog. NaCl-Lösung:

	vor Bel.	5h n.B.	24h n.B.	30h n.B.
TA in ug	26	39	40	38
K in mval	2,85	3,95	über 10	14

Die TA unter in vitro-Belastung mit K-Mg-Aspartat zeigt ein inhomogenes Verhalten. Eine deutliche und länger anhaltende Senkung der TA ließ sich mit K-Mg-Aspartat nicht erzielen.

6. Verhalten der TA nach in vitro- und in vivo-Belastung mit Glukokortikoiden. Zur Anwendung gelangte das Prednisolon-21-hemisuccinat-Natrium der E. Merck AG, Darmstadt. Dieses Präparat befindet sich unter der Bezeichnung Solu-Decortin-H^R im Handel.

6.1. Verhalten der TA nach in vitro-Belastung mit Prednisolon in einer Dosis von 5mg/kg KG bei konstant 37°C in ug:

Proband	vor Bel.	0,5h n.B.	1,5h n.B.	2,5h n.B.	3,5h n.B.
1	19,5	20,0	17,0	10,8	15,4
2	25	17,4	15,5	18,5	16

6.1.1. Verhalten der TA nach in vitro-Belastung mit Prednisolon in einer Dosis von 5 mg/kg KG ausgedrückt in % der Ausgangs-TA:

Proband	vor Bel.	0,5h n.B.	1,5h n.B.	2,5h n.B.	3,5h n.B.
1	100%	102%	87,2%	55,2%	79%
2	100%	69,2%	62%	74%	64%

6.2. Verhalten der TA nach in vivo-Belastung mit Prednisolon in einer Dosis von 2 mg/kg KG in ug:

Proband	vor Bel.	0,5h n.B.	1h n.B.	1,5h n.B.	2h n.B.
1	17,4	22,4	14,9	13,6	16,5
2	19,5	22,3	13,6	11,1	18,6

6.2.1. Verhalten der TA nach in vivo-Belastung mit Prednisolon in einer Dosis von 2 mg/kg KG in % der Ausgangs-TA:

Proband	vor B.	0,5h n.B.	1h n.B.	1,5h n.B.	2h n.B.
1	100%	128%	86%	78,5%	95%
2	100%	114%	69,7%	56,9%	95,4%

6.3. Verhalten der TA nach in vivo-Belastung mit Prednisolon in einer Dosis von 4 mg/kg KG in ug:

Proband	vor B.	0,5h n.B.	1h n.B.	1,5h n.B.	2h n.B.
1	17,4	9,9	14,2	18,6	16,7
2	16,1	10,5	14,8	16,1	21

6.3.1. Verhalten der TA nach in vivo-Belastung mit Prednisolon in einer Dosis von 4 mg/kg KG ausgedrückt in % der Ausgangs-TA:

Proband	vor B.	0,5h n.B.	1h n.B.	1,5h n.B.	2h n.B.
1	100%	57%	82%	107%	96%
2	100%	65%	91,9%	100%	130%

6.4. Verhalten der TA nach in vivo-Belastung mit Prednisolon in einer Dosis von 6 mg/kg KG in ug:

Proband	vor B.	0,5h n.B.	1h n.B.	1,5h n.B.	2h n.B.
1	13,6	11,2	12	16,1	13,6

6.4.1. Verhalten der TA nach in vivo-Belastung mit Prednisolon in einer Dosis von 6 mg/kg KG ausgedrückt in % der Ausgangs-TA:

Proband	vor B.	0,5h n.B.	1h n.B.	1,5h n.B.	2h n.B.
1	100%	75%	89,6%	118%	100%

Sowohl in vitro wie auch in vivo läßt sich mit Prednisolon die TA deutlich senken. Der maximale Effekt tritt bei einer Dosis von 4 und 6 mg/kg KG bereits nach 30 Minuten ein. Nach 1,5h ist die TA wieder weitgehend normalisiert. Mit 2 mg/kg KG fällt die TA nach 90 Minuten am stärksten ab, um nach 2h dem Ausgangswert wieder zuzustreben. Dies spricht für eine gute Steuerbarkeit.

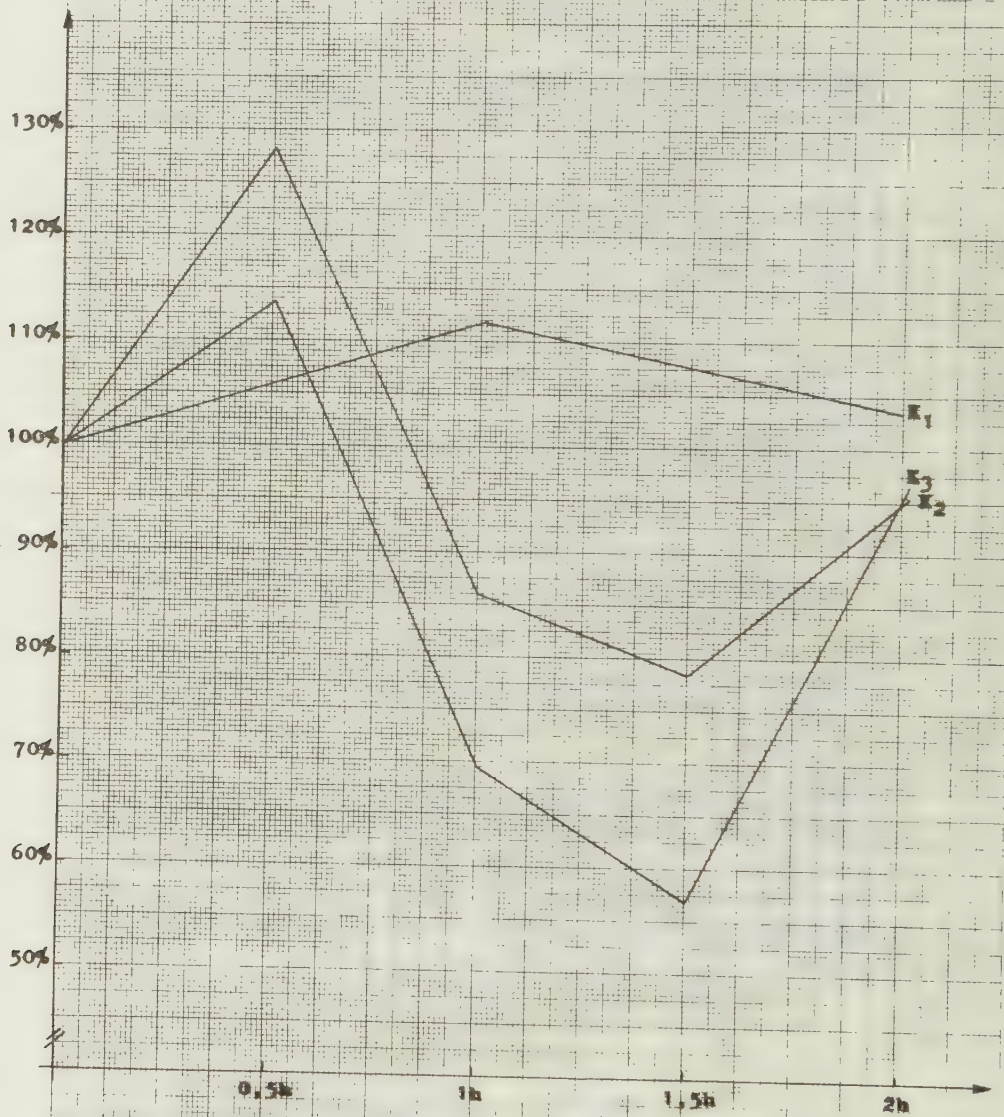


Abb. 5 Verhalten der TA prozentual zum Ausgangswert über die Zeit.
K₁ = Normalschwankungen ohne Medikamente

K₂, K₃ = nach in vivo-Belastung mit 2 mg Prednisolon/kg KG

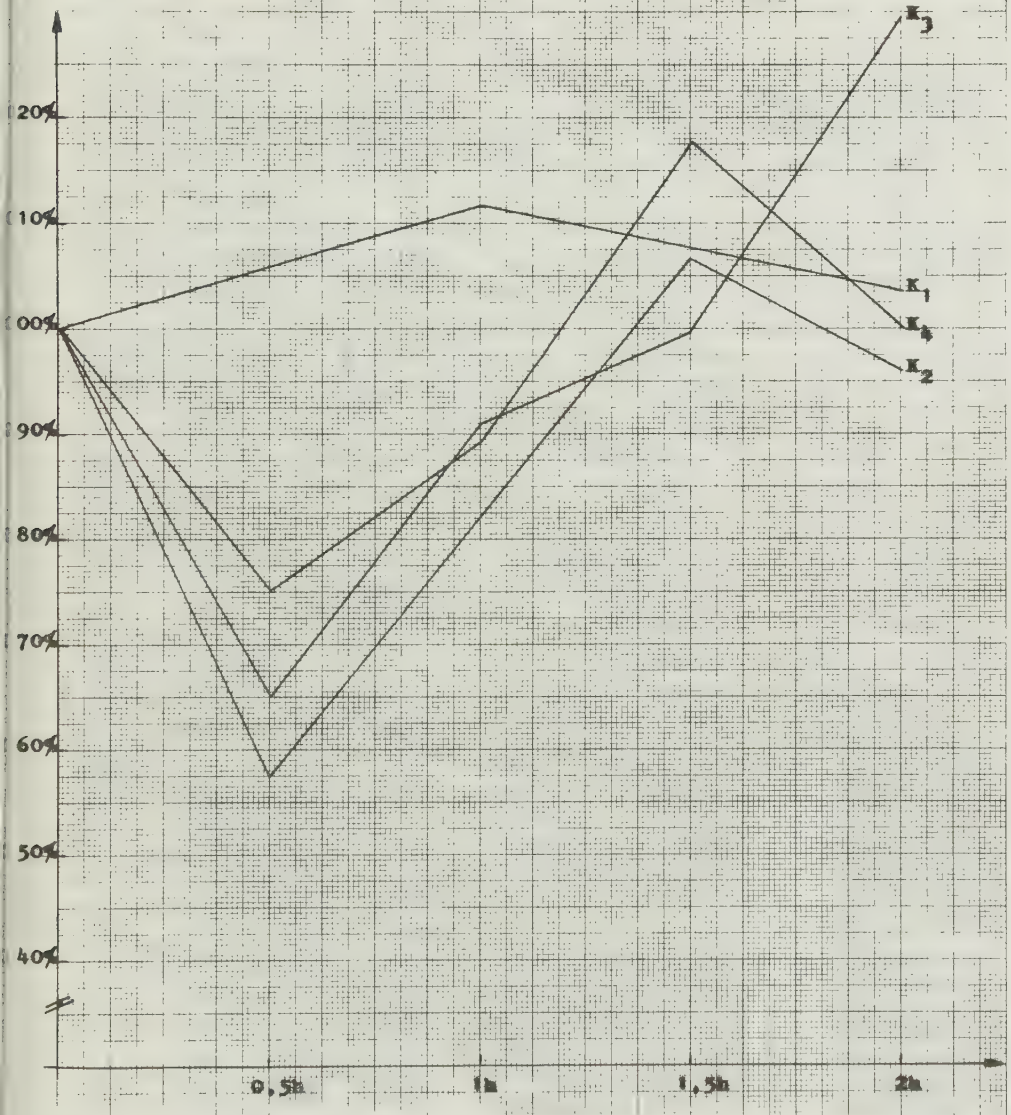


Abb. 6 Verhalten der TA prozentual zum Ausgangswert über die Zeit.
 K₁ = Normalschwankungen ohne Medikamente
 K₂, K₃ = Nach in vivo-Belastung mit 4 mg Prednisolon/kg KG
 K₄ = nach in vivo-Belastung mit 6 mg Prednisolon/kg KG

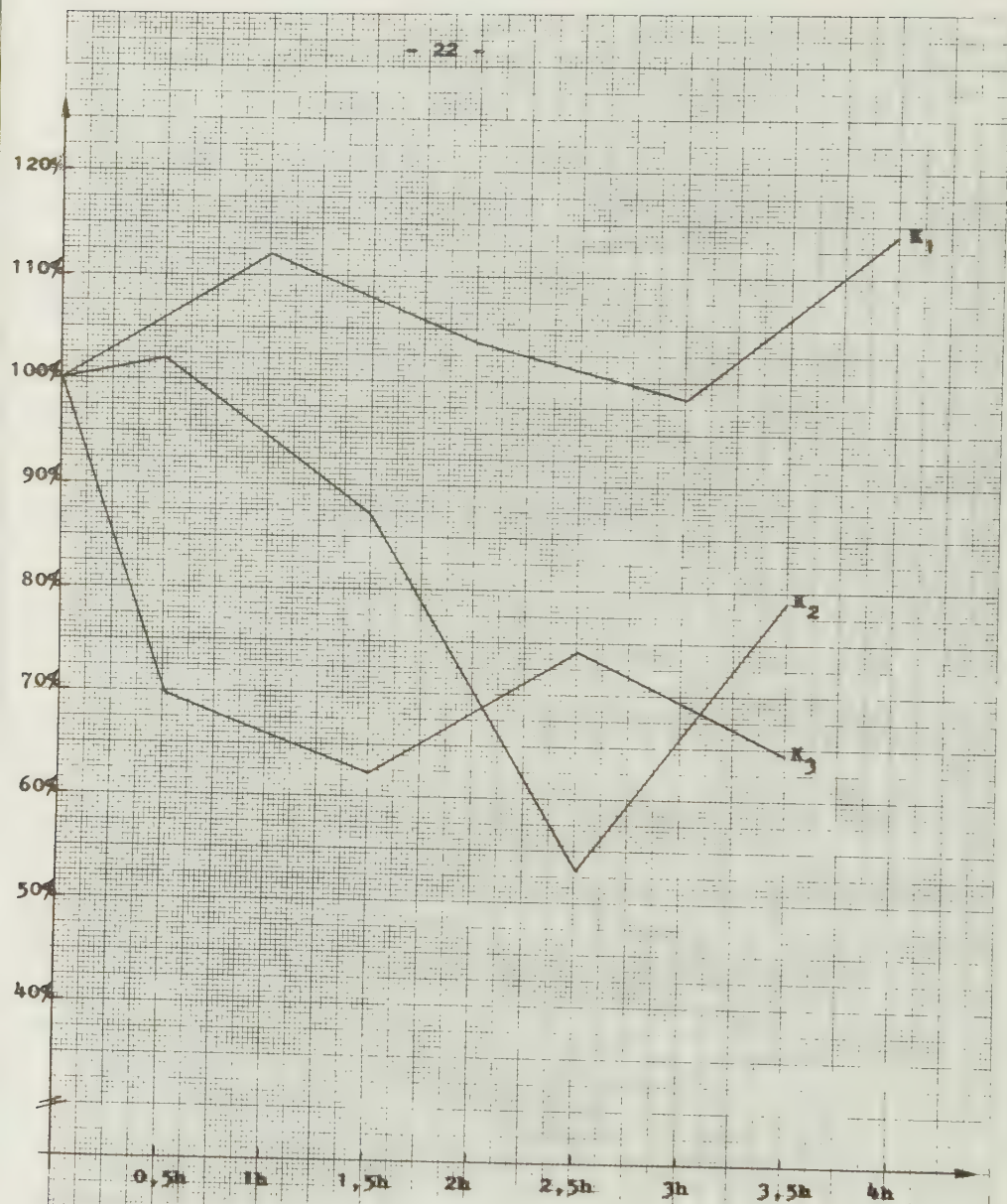


Abb. 7 Verhalten der TA prozentual zum Ausgangswert über die Zeit.

K₁ = Normalschwankungen ohne Medikamente

K₂, K₃ = nach in vitro-Belastung mit 5 mg Prednisolon/kg KG

Diskussion

Im Rahmen der Hyperkoagulabilität wird in letzter Zeit der gesteigerten TA weithin große Bedeutung beigemessen. Eine erhöhte TA kann bei den verschiedensten Erkrankungen festgestellt werden.

Als gesichert gilt die TA-Erhöhung nach Herzinfarkt (37, 38, 52, 53), in der postoperativen Phase (3, 24, 56, 63) und bei Gefäßverschußkrankheiten (15). Maas und Mitarb. (35) berichteten kürzlich über extrem hohe Adhäsivitäten beim akuten Hörsturz und beim Morbus Menière. Breddin (8) fand beim Endotoxin-Schock eine vermehrte Plättchenklebrigkeit. Nach Beutnagel und Mitarb. (4) liegt die TA bei Schwangeren und Neugeborenen erheblich über der Norm. Während Caspary und Peberdy (11) bei Frauen unter der Einnahme von Ovulationshemmern eine Zunahme der TA beobachteten, fanden Hiemeyer und Mitarb. (28) keine deutlichen Abweichungen gegenüber unbehandelten Frauen.

Eine deutliche Erhöhung erfährt die TA nach Jacobi (30) durch besondere Wetterkonstellationen. Eine verstärkte Tendenz zur Adhäsion und Aggregation der Blutplättchen konnte von Breddin, Scheele und deren Mitarbeitern an körperlich belasteten Versuchspersonen festgestellt werden (9, 57).

Auch psychischer Stress wirkt adhäsivitätserhöhend (13).

Frost (22) konnte im Tierversuch durch Cholesterin-reiche Kost eine verstärkte Thrombozytenadhäsion provozieren.

Experimentell gesichert erscheint der adhäsionsfördernde Effekt biogener Amine (Übersicht bei Seaman, 58).

Kritik der Methodik:

Über den Mechanismus der Plättchenadhäsion bestehen nach Horowitz und Mitarb. (29) noch erhebliche Unklarheiten. Dementsprechend existieren eine ganze Anzahl Methoden zur Messung der TA (Übersicht bei O'Brien, 45). Dies führt zu Schwierigkeiten bei der Bewertung der Ergebnisse verschiedener Autoren.

Die Fasermethode nach Jacobi und Mitarb. hat sich in der Kinderpoliklinik München und bei einem Workshop in Wien (34) zum Vergleich verschiedener Methoden zur Prüfung der TA als brauchbar und zuverlässig erwiesen.

Das Wissen um die fundamentale Bedeutung der gesteigerten TA hat

zu einer intensiven Suche nach antiadhäsiv wirkenden Substanzen geführt. Während McDonald und Edgill (38) allein mit einer Reis-Obst-Diät ein deutliches Absinken des Cholesterinspiegels und der TA bei Herzkranken erreichen konnten, waren Pfleiderer und Fritze (46) bei in vivo-Versuchen mit Diaminododekan kein Erfolg beschieden. Als unwirksam erwies sich nach Reber und Studer (50) auch das Cocain und ein Serotoninantagonist. Völlig unterschiedliche Ergebnisse wurden mit Heparin erzielt. Salzman (55) konnte mit einer Dosis von 3 mg Heparin pro kg KG keine antiadhäsive Wirkung erreichen. Auch Borchgrevink (6, 7) fand die TA gesunder und koronarsklerotischer Patienten nach Heparinisierung mit 15 000 bis zu 100 000 E unverändert. Mustard und Murphy berichteten (42) sogar über eine Steigerung der TA bei gefäßkranken Patienten nach Applikation von 2 mal 5 000 E bzw. 3 mal 8 000 E Heparin täglich. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Zbinden und Tomlin (65), die eine Erhöhung der TA in vitro bei einer Heparinkonzentration von 1 E/ml und keinen Effekt bei Konzentrationen unter 0,2 E/ml beobachteten. Im Gegensatz dazu stehen die guten Erfolge zahlreicher Autoren (23, 26, 31, 32, 44, 59, 60) mit relativ niedrigen Heparindosen (5 000 - 6 000 E 6-stündlich s.c.) in der Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen nach Operationen und Myocardinfarkt. Negus und Mitarb. (43) konnten noch mit 1 E Heparin/kg KG die TA senken. Ham und Slack (24) gelang dies mit 10 E/kg KG bei postoperativ erhöhter TA, während sich bei einer normalen TA kein Effekt zeigte. Eine Reduzierung der TA ergab sich in vitro auch durch Zufügen von heparinisiertem Plasma (25).

In guter Übereinstimmung zu den letztgenannten Arbeiten stehen die eigenen Ergebnisse.

Sowohl in vivo wie auch in vitro konnte die TA mit therapeutischen Heparindosen von 13 750 - 20 000 E deutlich gehemmt werden.

Die von Martin und Mitarb. (39) mitgeteilte antiadhäsive Wirkung von Bencyclan ließ sich in eigenen in vitro-Versuchen nicht bestätigen.

Ähnlich wie Heparin wird Dipyridamol bezüglich der Adhäsivitätsbeeinflussung sehr unterschiedlich beurteilt. 1965 registrierten Emmons und Mitarb. (18, 19) eine Verminderung der Plättchenklebrig-

keit und Hemmung der Thrombusbildung durch Dipyridamol. Zu ähnlichen Resultaten kamen Elkeless und Mitarb. (17) mit dem Dipyridamol-Abkömmling RA 433. Sullivan und Mitarb. (61) konnten mit Dipyridamol die thromboembolischen Komplikationen deutlich senken.

Mit sehr hohen Dosen (von 2,5 bis zu 10 mg/kg KG - umgerechnet auf die Normperson bis zu 700 mg!) beobachteten Philp und Lemieux (47) im Tierversuch eine Hemmung der TA.

Einen antithrombotischen Effekt verzeichnete Didisheim (14) mit Dipyridamol in einer Dosis von 3,9 mg/kg KG an Ratten.

Sullivan und Mitarb. (62) gelang die Normalisierung der erhöhten TA bei koronarinsuffizienten Kranken mit 400 mg Dipyridamol/die. Nach Morris (41) wird mit 100 mg/die die Plättchenklebrigkeit stark gehemmt.

Von Browse und Hall (10) konnte hingegen kein sicherer Effekt nachgewiesen werden. Zu negativen Resultaten kamen auch Acheson und Mitarb. (1).

Eine deutliche Senkung der TA erzielten Eliasson und Bydgerman (16) nur mit sehr hohen Dosen Dipyridamol. Geringe TA-senkende Wirkung zeigte Dipyridamol in der Untersuchung von Cucuianu und Mitarb. (12).

In den eigenen in vitro-Versuchen mit Dipyridamol in therapeutischen Dosen von 0,4 - 1,2 mg/kg KG (entsprechend 27,5 - 82,5 mg für die 70 kg Normperson) ließ sich keine antiadhäsive Wirksamkeit beweisen.

Die positiven Ergebnisse der oben genannten Autoren konnten nur mit extrem hohen Dosen erreicht werden. Dabei traten durchwegs erhebliche Blutdruckabfälle auf. Allein von diesem Aspekt her dürfte eine antiadhäsive Therapie mit Dipyridamol nur beschränkt durchführbar sein.

1970 berichtete Poliwoda (48) über die Reduzierung einer postoperativ erhöhten TA durch Gabe von K-Mg-Aspartat. Andererseits gelang es aber auch Ruhstrat und Marcsek (54), die stark erniedrigte TA einer an Thrombocythämia haemorrhagica leidenden Patientin mit K-Mg-Aspartat-Infusionen soweit zu normalisieren, daß klinisch keine Blutungsneigung mehr bestand. Poliwoda und Schmalfeld (49)

erzielten im Tierversuch eine signifikante Hemmung der Thrombusbildung durch K-Mg-Aspartat.

Mit den eigenen in vitro-Versuchen (1, 1 und 2, 2 ml K-Mg-Aspartat /kg KG) lassen sich die Ergebnisse von Poliwoda und Schmalfeld nicht bestätigen.

In diesem Zusammenhang sei auf die Beobachtung von Wright und Mitarb. (64) hingewiesen, daß die postoperativ in großer Zahl eingeschwemmten jungen Thrombozyten u. a. auch bezüglich der Adhäsivität eine höhere Reagibilität besitzen.

Möglicherweise kann K-Mg-Aspartat auf diese reaktiven Thrombozyten größere Wirksamkeit entfalten.

Antwort auf diese Frage kann aber nur eine groß angelegte Untersuchung geben, die den Rahmen der vorliegenden Arbeit gesprengt hätte.

Ausgehend von den Berichten von Böhnell, Stacher (5) und Fleischacker (21), daß langdauernde hochdosierte Prednisolonmedikation in einem erheblichen Prozentsatz zu erhöhter Blutungsneigung führt, erschien es reizvoll, den Corticosteroideinfluß auf die TA in vivo zu untersuchen. Dabei fand sich unter einer Medikation von 4 und 6 mg/kg KG bereits nach 30 Minuten ein TA-Abfall um bis zu über 40%. Mit 2 mg/kg KG ließ sich eine ähnlich starke TA-Senkung nach 90 Minuten feststellen.

Unter Berücksichtigung der physiologischen Glukocorticoidspiegelschwankungen im Tagesverlauf wurden die Versuche stets vormittags durchgeführt.

Wenn auch die relativ kleine Versuchsanzahl nicht ausreicht, diesen Effekt statistisch zu sichern, erscheinen die Ergebnisse bemerkenswert.

Möglicherweise lassen sich die guten Ergebnisse mit hochdosierter Glukocorticoidtherapie beim Myocardinfarkt (2, 20, 40), die nach Hauss und Mitarb. (27) auf der Beseitigung eines initialen Intimaödems und etwaigen Endothelläsionen beruhen, z. T. auch durch Glukocorticoid-Hemmung der Thrombozytenanheftung erklären. Es erscheint wünschenswert, den Glukocorticoid-Effekt auf die TA an einem größeren Patientenkollektiv zu prüfen.

Zusammenfassung

Bei in-vitro- und in-vivo-Versuchen wurde das Verhalten der Thrombozytenadhäsivität unter dem Einfluß von Heparin, Dipyridamol, Bencyclan, K-Mg-Aspartat und Methylprednisolon in therapeutischen Dosen beobachtet.

Dipyridamol, Bencyclan und K-Mg-Aspartat entfalteten keine wesentliche Wirkung auf die Thrombozytenadhäsivität. Hingegen konnte mit Heparin und Methylprednisolon sowohl in vitro wie auch in vivo eine deutliche Senkung der Thrombozytenadhäsivität erzielt werden. Besonders bemerkenswert erscheint der Effekt von Methylprednisolon.

Literaturverzeichnis

- 1 Acheson, J. et alii:
Controlled trial of dipyridamole in cerebral vascular disease
Brit. Med. J., 1969, 614
- 2 Beickert, A.:
Glukokortikoide in der Prophylaxe und Therapie verschiedener
Schockformen
Das deutsche Gesundheitswesen 44, 1970, 2061
- 3 Bennet, P. N.:
Postoperative changes in platelet adhesiveness
J. clin. Path. 20, 1967, 708
- 4 Beutnagel, H. et alii:
Untersuchungen zur Physiologie der Thrombozytenadhäsivität
in der Schwangerschaft und der Neugeborenenperiode
Geburtsh. u. Frauenheilk. 12, 1971, 1215
- 5 Böhnel, J., A. Stacher:
Betamethason in der inneren Medizin
Wien. med. Wschr. 113, 1963, 860
- 6 Borchgrevink, Chr. F.:
Platelet adhesion in vivo in patients with bleeding disorders
Acta Med. Scand. 170, 1961, 231
- 7 idem:
The mechanism of the prolonged bleeding time provoked by
dextran sulphate or by excessive doses of heparin
Acta Med. Scand. 170, 1961, 365
- 8 Breddin, K.:
Verhalten der Thrombozyten im Schock
Med. Welt 22, 1971, 1165
- 9 Breddin, K., W. Hach:
Agglutination und Adhäsion der Thrombozyten nach körperli-
cher Belastung
Thromb. Diathes. haemorrh. 15, 1966, 109

- 10 Browse, N. L., J. M. Hall:
Effect of dipyridamole on the incidence of clinically detectable
deep-vein thrombosis
Lancet II, 1969, 718
- 11 Caspary, E. A., M. Peberdy:
Oral contraception and blood platelet adhesiveness
Lancet, 1965, 1142
- 12 Cucuianu, M.P. et alii:
Effect of pyrimido-pyrimidine compounds on platelet function
J. Lab. clin. Med. 77, 1971, 958
- 13 Deinhardt, J. et alii:
Untersuchungen über den Einfluß von Hydergin auf das
Thrombuswachstum in vivo
Med. Welt 23, 1972, 1752
- 14 Didisheim, P.:
Inhibition by Dipyridamole of arterial thrombosis in rats
Thromb. Diathes. haemorrh. 20, 1968, 257
- 15 Eisen, E.M. et alii:
Adhesiveness of blood platelets in arteriosclerosis obliterans,
acute thrombophlebitis, chronic venous insufficiency and ar-
teriosclerotic heart disease
Circulation 3, 1951, 271
- 16 Eliasson, R., S. Bydgerman:
Effect of dipyridamole and two pyrimido-pyrimidine derivatives
on the kinetics of human platelet aggregation and on platelet
adhesiveness
Scand. J. clin. Lab. Invest. 24, 1969, 145
- 17 Elkeless, R.S. et alii:
Effect of a pyrimidopyrimidine compound on platelet behaviour
in vitro and in vivo
Lancet II, 1968, 751
- 18 Emmons, P. R. et alii:
Effect of dipyridamole on human platelet behaviour
Lancet II, 1965, 603

- 19 Emmons, P. R. et alii:
Effect of a pyrimidopyrimidine derivate on thrombus formation
in the rabbit
Nature 208, 1, 1965, 255
- 20 Eyrich, K.:
Hochdosierte Corticoidtherapie im Schock
Anästh. Inform. 5, 1973, 196
- 21 Fleischhacker, H.:
Therapiewoche 14, 1964, 348
- 22 Frost, H.:
Zur Pathogenese obliterierender Arterienprozesse bei
Hypercholesterinämie
Thromb. Diathes. haemorrh. 22, 1969, 351
- 23 Gallus, A. S. et alii:
Small subcutaneous doses of heparin in the prevention of
venous thrombosis
Mew Engl. J. Med. 288, 1973, 545
- 24 Ham, J. M., W. W. Slack:
The Effect of small doses of heparin on platelet adhesiveness
and lipoprotein-lipase activity before and after operation
Brit. J. Surg. 55, 1968, 227
- 25 Ham, J. M.:
Reduction of platelet adhesiveness in vitro by post-
heparin plasma
Aust. J. exp. Biol. med. Sci. 47, 1969, 755
- 26 Handley, J. A. et alii:
Heparin in the prevention of deep vein thrombosis after
myocardial infarction
Brit. Med. J. 2, 1972, 436
- 27 Hauss, W. H. et alii:
Vorschlag zur Therapie des Herzinfarktes im Initialstadium
Münch. med. Wschr. 116, 1974, 485

- 28 Hiemeyer, V. et alii:
Ausgewählte Thrombozytenfunktionen unter Verabreichung
eines progesteronarmen Ovulationshemmers
in: Sexualhormone und Blutgerinnung
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1971
- 29 Horowitz, H. J., A. R. Spielvogel:
Platelet adhesion - the interaction of platelet with surfaces
other than those of other platelets
in: Thrombosis and bleeding disorders
Ed. by N. U. Bang
Thieme Stuttgart, New York, London 1971
- 30 Jacobi, E.:
The effect of Atmosferics on platelet adhesiveness
Vortrag auf dem III. Int. Congr. of Thrombosis and
Hemostasis Washington, Aug. 1972
- 31 Jacobi, E. et alii:
Eine in vitro-Methode zur Bestimmung der Thrombozyten-
adhäsivität
Thromb. Diathes. haemorrh. 26, 1972, 192
- 32 Kakkar, V. V. et alii:
Low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis
Lancet II, 1971, 669
- 33 Kakkar, V. V. et alii:
Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep-vein
thrombosis after major surgery
Lancet I, 1972, 101
- 34 Lechner, K.:
Vergleich verschiedener Methoden zur Prüfung der Thrombo-
zytenadhäsivität
Ergebnisse eines Workshops am 12.6.1971 an der 1. Med.
Universitätsklinik Wien (unveröffentlicht)
- 35 Maas, B. et alii:
Thrombozytenadhäsivität unter Lärmeinwirkung
Dtsch. med. Wschr. 98, 1973, 2153

- 36 Mc Donald, L., M. Edgill:
Coagulability of the blood in the ischaemic heart disease
Lancet II, 1957, 457
- 37 Mc Donald, L., M. Edgill:
Changes in the coagulability of the blood during various phases
of ischaemic heart diseases
Lancet I, 1959, 1115
- 38 Mc Donald, L., M. Edgill:
Dietary restriction and coagulability of the blood in ischaemic
heart disease
Lancet I, 1968, 996
- 39 Martin, M. et alii:
Die Hemmung der Thrombozytenadhäsivität im Nativblut
durch Bencyclan
Med. Welt 23, 1972, 1605
- 40 Medau, H.-J.:
Glucocorticoid-Therapie in der inneren Medizin
Med. Welt 24, 1973, 1427 u. 1589
- 41 Morris, C. D.:
The effect of dipyridamole on irreversible platelet aggregation
Arzneimittelforschung 19, 1969, 1315
- 42 Mustard, J. F., E. A. Murphy:
Blood platelet economy during moderate and intensive heparin
therapy
Blood 22, 1963, 1
- 43 Negus, D. et alii:
Effect of small doses of heparin on platelet adhesiveness and
lipoprotein-lipase activity before and after surgery
Lancet I, 1971, 1202
- 44 Nicolaides, A. N. et alii:
Small doses of subcutaneous heparin in preventing deep venous
thrombosis after major surgery
Lancet II, 1972, 890

- 45 O'Brien, J. R.:
Platelet count techniques, platelet adhesiveness and aggregation tests
in: Thrombosis and bleeding disorders
Ed. by N. U. Bang
Thieme Stuttgart, New York, London 1971
- 46 Pfleiderer, Th., D. Fritze:
Zur Problematik der Klebrigkeitshemmung von Thrombozyten
in vivo
Verh. dtsh. Ges. Med. 74, 1968, 169
- 47 Philp, R. B., Lemieux, V.:
Comparison of some effects of dipyridamole and adenosine on
thrombus formation, platelet adhesiveness and blood pressure
in rabbits and rats
Nature 218, 1968, 1072
- 48 Poliwoda, H.:
Die klinische Bedeutung und die therapeutische Beeinflussung
der Thrombozytenadhäsivität
Arzneimittelforschung, 22. Beiheft, Ed. Cantor, 1971, 43
- 49 Poliwoda, H., J. Schmalfeld:
Die Wirkung von Inzellan auf experimentell erzeugte Thromben
in: Kalium-Magnesium-Aspartat
Hrsg. von R. Dudziak
Schattauer, Stuttgart-New York 1970
- 50 Reber, K., A. Studer:
Influence of certain drugs on the adhesiveness of human, rat
and rabbit blood platelets in vitro
Thromb. Diathes. haemorrh. 13, 1965, 428
- 51 Rein Schneider:
Einführung in die Physiologie des Menschen
Springer Berlin, Heidelberg, New York 1971
- 52 Riddle, J.M., I. J. Schatz:
Platelet surface activation and inhibition during myocardial
infarction
Thromb. Diathes. haemorrh. Suppl. 42, 1970, 215

- 53 Rosner, P.:
Adhésivitéplaquettaire et thrombose
Rev. méd. Suisse rom. 88, 1968, 786
- 54 Ruhstrat, K., M. Marcsek:
Untersuchungen über den Einfluß von Kalium-Magnesium-
Aspartaten auf thrombozytäre Erkrankungen
Arzneimittelforschung, 22. Beiheft, Ed. Cantor, 1971, 75
- 55 Salzmann, E.:
Measurement of platelet adhesiveness
J. Lab. clin. Med. 62, 1963, 724
- 56 Savitzsky, J. P., R. Werman:
Platelet adhesiveness and clot retraction time
Amer. J. clin. Path. 22, 1954, 1175
- 57 Scheele, K., H. W. Böhme:
Thrombozytäre Funktionsstörungen bei und nach körperlicher
Belastung
Med. Welt 24, 1973, 1126
- 58 Seaman, G. V. F., D. E. Brooks:
Electrochemical aspects of platelet adhesion and aggregation
Thromb. Diathes. haemorrh. Suppl. 42, 1970, 93
- 59 Sharnoff, J. G.:
Results in the prophylaxis of postoperative thromboembolism
Surg. Gyn. Obst. 123, 1966, 303
- 60 Sharnoff, J. G., G. De Blasio:
Prevention of fatal postoperative thromboembolism by heparin
prophylaxis
Lancet II, 1970, 1006
- 61 Sullivan, J. M. et alii:
Pharmacologic control of thromboembolic complications of
cardiacvalve replacement
New. Engl. J. Med. 279, 1968, 576

- 62 Sullivan, J. M. et alii:
Reduction of platelet adhesiveness in patients with coronary
artery disease
Amer. J. med. Sci. 255, 1968, 292
- 63 Suschke, J. et alii:
Zur Messung der Thrombozytenadhäsivität bei Kindern
Klin. Pädiat. 185, 1973, 287
- 64 Wright, H. P., G. Scholar:
Changes in the adhesiveness of blood platelets following
parturition and surgical operations
J. Path. Bact. 54, 1942, 461
- 65 Zbinden, G., S. Tomlin:
Effect of heparin on platelet adhesiveness
Acta Haemat. 41, 1969, 264

Lebenslauf

Am 9. Mai 1948 wurde ich, Gerhard Müller, als erster Sohn des Artur Müller und seiner Ehefrau Lucie Müller geb. Schulz, in Bodenstein Krs. Worbis, Thüringen, geboren.

Ostern 1954 wurde ich in die erste Klasse der evangelischen Albert-Schweitzer-Volksschule zu Oelde/Westf. eingeschult.

Ab 1958 besuchte ich die Städtische Realschule Oelde.

1963 wechselte ich auf das Albertus-Magnus-Gymnasium in Beckum über, wo ich im November 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Ab Wintersemester 1967/68 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München Humanmedizin.

Im Oktober 1968 bestand ich das Vorphysikum, im April 1970 das Physikum und im Juni 1973 das Staatsexamen.

Seit 5. 9. 74 bin ich mit Dr. med. Eva Müller geb. Wunderlich verheiratet.

Von November 1973 bis einschließlich Februar 1974 leistete ich meine Medizinalassistentenzeit auf der chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Kempten ab.

Seit April 1974 bin ich als Medizinalassistent auf der inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Kempten tätig.

